

Institut für Pathologie der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger und J. R. Rüttner)
Arbeit unter Leitung von Prof. Chr. Hedinger

Sertoli-cell-only-Syndrom
Histologie und Pathogenese

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
MAX GERHARD HINDERER
von Oetwil am See und Stallikon ZH

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1978

Schwabe & Co. AG · Verlag · Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0084

Institut für Pathologie der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger und J. R. Rüttner)
Arbeit unter Leitung von Prof. Chr. Hedinger

Sertoli-cell-only-Syndrom
Histologie und Pathogenese

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
MAX GERHARD HINDERER
von Oetwil am See und Stallikon ZH

Genehmigt auf Antrag von
Prof. Chr. Hedinger

Zürich 1978



Schwabe & Co. AG · Verlag · Basel



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
108. Jahrgang 1978, Nr. 23, Seite 858-866

Zusammenfassung. Das «Sertoli-cell-only»-Syndrom ist durch einen völligen Verlust des Keimepithels in den Hodentubuli und eine Aspermie, d. h. das Fehlen von Spermien und deren Vorstufen im Ejakulat, charakterisiert. Gewisse Autoren zählen zwar auch Fälle zu diesem Syndrom, in deren Tubuli noch vereinzelte Reste von Keimepithel nachweisbar sind oder die klinisch eine Oligo- bzw. Azoospermie aufweisen. Eine derartige Ausweitung des Begriffes ist jedoch kaum gerechtfertigt. Die Ursache des Sertoli-cell-only-Syndroms ist unklar. Entwicklungsstörungen mit fehlender Einwanderung der Urkeimzellen in die Gonadenanlage oder Zerstörungen des Keimepithels infolge verschiedenster Schädigungen werden diskutiert. Wir haben deshalb die Fälle mit Sertoli-cell-only-Syndrom unseres Untersuchungsgutes von 2700 Patienten mit meist beidseitigen Hodenbiopsien kontrolliert in der Hoffnung, eventuell histologisch verschiedene Untergruppen abgrenzen zu können und damit Hinweise auf eine unterschiedliche Pathogenese zu erhalten. Insgesamt fanden sich 53 Fälle mit einem Sertoli-cell-only-Syndrom im engeren Sinn, d. h. einem Sertoli-cell-only-Syndrom, das der ersten Definition entspricht. Die Hodenbiopsien dieser Patienten waren in der Regel im Rahmen einer Fertilitätsabklärung vorgenommen worden. Die histologischen Bilder aller unserer Fälle sind recht ähnlich. Wir fanden zwar je eine kleine Gruppe, bei denen gewisse Kriterien einer Keimzellaplasie bzw. Keimzellatrophie erfüllt sind. Die Grosszahl entspricht jedoch einer Zwischengruppe, die alle Übergänge zu den erstgenannten Formen zeigt. Wahrscheinlich handelt es sich bei den etwas voneinander abweichenden histologischen Bildern einfach um verschiedene Stadien einer Hodenschädigung mit Verlust des Keimepithels. Die Ursache dieser Schädigung ist aus unseren histologischen Schnitten und den anamnestischen Angaben nicht ersichtlich.

Summary. The Sertoli-cell-only syndrome is characterized, histologically by complete loss of the germinal epithelium in testicular tubules, and clinically by aspermia, i.e. lack of spermatozoa and their earlier stages in the ejaculate. In our opinion the term Sertoli-cell-only syndrome should be used exclusively for these lesions, although some authors also use it for cases with oligo- or azoospermia in which the tubules still retain some remnants of germinal epithelium. The etiology of the Sertoli-cell-only syndrome is obscure. Maldevelopment, with failure of the primordial germ cells to migrate into the future gonads, and secondary destruction of the

germinal epithelial layer are discussed. In the hope of finding distinct histologic differences that would indicate either malformation or an acquired lesion, we examined 53 cases of Sertoli-cell-only syndrome out of a series of 2700 testicular biopsies from our Institute. All 53 patients had aspermia, and no remnants of germ cells were identifiable in the testicular biopsies. The microscopic lesions in all cases were more or less identical. Two small groups could be distinguished in which the histologic alterations appeared to fulfil the criteria for germ cell aplasia and germ cell atrophy respectively. The majority, however, belonged to an intermediate group showing all states of transition between these lesions. It is likely that the varying histological patterns simply represent different grades of testicular destruction with loss of germinal epithelium, rather than different etiologies. Our study does not allow conclusions as to the cause of the Sertoli-cell-only syndrome.

Beim «Sertoli-cell-only»-Syndrom handelt es sich um eine Fertilitätsstörung, die auf einem vollkommenen Verlust des Keimepithels beruht. DEL CASTILLO et al. [4], die Erstbeschreiber dieses Syndroms, nehmen an, dass es sich um eine kongenitale Anlagestörung handle, bei der es zu keinem Einwandern der Urkeimzellen in die Gonadenanlage kommt. Als zweite Möglichkeit ziehen sie andere Faktoren, wie Fehlernährung, endokrine Störungen oder Abnormitäten im Steroidstoffwechsel, in Betracht. Gemäss HELLINGA [6] soll dieses Syndrom allerdings schon vor DEL CASTILLO et al. beschrieben worden sein. HOWARD et al. [7] und SNIFFEN et al. [15] fassen das Krankheitsbild weniger eng und zählen auch Fälle mit partiell erhaltenem Keimepithel oder Oligospermie zum Sertoli-cell-only-Syndrom. Aus diesem Grund halten sie eine Einwanderungsstörung der Urkeimzellen für unwahrscheinlich. Sie denken eher an selektive Hodenschädigungen verschiedener Ursache mit totaler oder teilweiser Zerstörung des Keimepithels oder an eine abnorme Differenzierung der primitiven Hodenzellen. WONG et al. [19] sind wie DEL CASTILLO et al. der Meinung, dass es sich um eine Störung der Einwanderung der Urkeimzellen handle, obwohl auch sie Fälle mit teilweise erhaltenem Keimepithel und Oligospermie zum Sertoli-cell-only-Syndrom zählen. Andere Autoren weisen wie HOWARD et al. [7] darauf hin, dass das Keimepithel gegen Einwirkungen verschiedener Art sehr empfindlich ist, dass diese Schädigungen jedoch am Ende zu ähnlichen histologischen Bildern führen. Als in Frage kommende Faktoren nennen sie unter anderem Gefässverände-

rungen, Status nach Mumps-Orchitis, Röntgenstrahlen, Hitzeexposition, Intoxikationen, Infektionen usw. [1, 2, 10, 11].

Die vielen Synonyma dieses Syndroms (Del Castillo-Syndrom, Sertoli-cell-only-Syndrom, Germinal cell aplasia, Absence of germ cells usw.) entsprechen vor allem Umschreibungen des histologischen Bildes, womit über die Ätiologie jedoch nichts ausgesagt ist. In der vorliegenden Arbeit geht es vor allem um die Frage, ob das histologische Bild dieses Syndroms einheitlich ist oder ob sich eventuell Untergruppen bilden lassen, die auf verschiedene Ursachen hindeuten könnten.

Untersuchungsmaterial und Methode

Unter 2700 Hodenbiopsien der Jahre 1968–1977 aus den Pathologischen Instituten der Universitäten Lausanne und Zürich wurden 104 Fälle herausgegriffen, bei denen die Vermutungsdiagnose eines Sertoli-cell-only-Syndroms gestellt worden war. Diese Biopsien waren in der Regel im Rahmen einer Fertilitätsabklärung durchgeführt worden. Zur Ergänzung der klinischen Daten wurden nachträglich noch Fragebogen an die behandelnden Ärzte verschickt¹. An Material standen uns die histologischen Präparate von Paraffinblöcken zur Verfügung. Es waren in der Regel jeweils 4 Schnitte vorhanden mit je einer HE-, einer PAS-, einer van Gieson- und einer Elastin-Färbung. Mit wenigen Ausnahmen lagen Biopsien vom rechten und linken Hoden vor. Alle Fälle wurden in gleicher Weise gemäss einem detaillierten Untersuchungsblatt, welches folgende Punkte umfasste, histologisch untersucht:

- 1. Tubulusdurchmesser
- 2. Tunica propria (Dicke, Auffaltung, Hyalinisierung, Fibrosierung, elastische Fasern, Basalmembran)
- 3. Sertoli-Zellen (Reife, Zahl, Form)
- 4. Leydig-Zellen (Zahl, Aussehen, Kristalle)
- 5. Interstitium (Fibrose, Entzündung, Ödem)
- 6. Gefässe

Um im folgenden Missverständnisse zu vermeiden, muss auf die verschiedenen Definitionen der Begriffe Azoospermie, Aspermie und Aspermatismus im deutschen und anglo-amerikanischen Sprachbereich hingewiesen werden [8, 10, 17, 18]. In der deutschen Literatur findet man in der Regel folgende Definitionen:

- Azoospermie: völliges Fehlen der Spermien im Ejakulat bei Vorkommen von Zellen der Samenreifungsreihe
- Aspermie: Fehlen von Spermien und aller Zellen der Samenreifungsreihe im Ejakulat
- Aspermatismus: fehlender Samenerguss trotz Orgasmus.

In der anglo-amerikanischen Literatur hingegen werden die Begriffe folgendermassen gebraucht:

- Azoospermie: keine Spermien im Ejakulat, Zellen der Samenreifungsreihe jedoch können vorhanden sein
- Aspermie: Unvermögen, Spermaflüssigkeit zu ejakulieren.

In dieser Arbeit halten wir uns an die Definitionen des deutschen Sprachbereichs.

Bei der ersten Durchsicht der histologischen Präparate unserer 104 Fälle ergab sich schon bald die Tatsache, dass es sich nicht bei allen primär diesem Syndrom zugeordneten Beobachtungen um ein echtes Sertoli-cell-only-Syndrom handelte. Bei 18 von diesen 104 Fällen nämlich konnten in einzelnen Tubuli noch Reste von Keimepithel festgestellt werden, obschon klinisch eine Aspermie gefunden worden war. Da das Sertoli-cell-only-Syndrom nach unserer Auffassung jedoch durch das völlige Fehlen des Keimepithels charakterisiert ist,

fielen diese Fälle für unsere weiteren Untersuchungen ausser Betracht. Wie bereits betont, halten sich verschiedene Autoren allerdings nicht an diese Definition und zählen auch Fälle mit Resten von Keimepithel zum Sertoli-cell-only-Syndrom. Im weiteren ergab die klinische Abklärung, dass bei 25 der 86 restlichen Patienten eine Oligo- oder Azoospermie bestand, dass also trotz Fehlens des Keimepithels im mikroskopischen Präparat der Hodenbiopsie an anderer Stelle des Hodens noch Reste des Keimepithels vorhanden sein mussten. Diese Tatsache ist nicht erstaunlich, handelt es sich doch bei den Biopsien meist nur um linsengrosse Stücke, die nicht unbedingt repräsentativ für den ganzen Hoden sind. Auch diese 25 Fälle mussten eliminiert werden, da sie nicht zum echten Sertoli-cell-only-Syndrom gezählt werden dürfen. Bei 3 Fällen waren die Präparate durch die Fixation so stark verändert, dass sie histologisch nicht näher beurteilt werden konnten. In 5 weiteren Fällen schliesslich waren trotz intensiven Nachforschungen keine klinischen Angaben über Oligo- oder Aspermie zu erhalten. Sicherheitshalber wurden diese Fälle daher ebenfalls nicht in die Untersuchung miteinbezogen.

Somit blieben, wie Tabelle 1 zeigt, von den primär 104 Fällen nur 53 übrig, bei denen das Vorliegen eines echten Sertoli-cell-only-Syndroms angenommen werden durfte.

Tabelle 1. Zusammenstellung des Untersuchungsgutes

A. Primär ausgewählte Fälle	104
B. Fälle, die nicht in die Untersuchung miteinbezogen wurden	51
– histologisch Reste von Keimepithel (9 mit Aspermie)	18
– Oligo- oder Azoospermie	25
– Präparate unbrauchbar	3
– keine klinischen Angaben	5
C. Fälle, bei denen ein echtes Sertoli-cell-only-Syndrom vermutet werden kann	53

Ergebnisse

Die Untersuchung der 53 Fälle, bei denen wir aufgrund der total keimepithelfreien Kanälchen und des Vorliegens einer Aspermie ein echtes Sertoli-cell-only-Syndrom vermuteten, brachte folgende histologischen Ergebnisse:

1. Tubulusdurchmesser

Je nach Grösse des Präparates wurden ca. 5–15 quer getroffene Tubuli gemessen und ihr Durchschnittswert ermittelt. Vereinzelt vorkommende schwer oder total hyalinisierte Tubuli wurden bei der Messung nicht berücksichtigt. Der Durchschnittswert aller Fälle beträgt 124 µ, die Streubreite 60–160 µ, die Standarddeviation 18,0 µ (normal ~200 µ).

2. Tunica propria

a) Dicke. – Der Durchschnittswert aller Fälle beträgt 10,25 µ, die Streubreite 7–20 µ, die Standarddeviation 2,19 µ (normal ~3–6 µ).

b) Auffaltung. – Die Tunica propria war in fast allen Kanälchen etwas aufgefaltet:

¹ Den zahlreichen Ärzten, die uns zusätzliche klinische Angaben zur Verfügung stellten, möchten wir auch an dieser Stelle vielmals danken. Besonderen Dank schulden wir Herrn Prof. E. ZINGG, Direktor der Urologischen Universitätsklinik am Inselspital Bern.

– fehlende oder nur sehr geringe Auffaltung . . .	6 Fälle (11%)
– leichte Auffaltung	28 Fälle (53%)
– mittelschwere Auffaltung	15 Fälle (28%)
– schwere Auffaltung	4 Fälle (8%)

Bei diesen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass ein gewisser Auffaltungseffekt eventuell auch durch die Fixation verursacht werden kann. Im weiteren ist zu beachten, dass jeweils oft nicht alle Tubuli in gleichem Masse betroffen sind.

c) *Hyalinisierung und Fibrosierung.* – Auch hier war die Tunica propria in der Regel nicht in allen Tubuli desselben Präparates in gleichem Masse hyalinisiert oder fibrosiert, sondern es waren oft Übergänge innerhalb der einzelnen Stufen zu beobachten.

– fehlende oder nur minimale Hyalinisierung . .	12 Fälle (23%)
– leichte Hyalinisierung	16 Fälle (30%)
– mittelschwere Hyalinisierung	19 Fälle (36%)
– schwere Hyalinisierung mit teilweiser Totalhyalinose der Tubuli	6 Fälle (11%)
– fehlende oder nur sehr geringe Fibrosierung . .	12 Fälle (23%)
– leichte Fibrosierung	16 Fälle (30%)
– mittelschwere Fibrosierung	11 Fälle (21%)
– schwere Fibrosierung	14 Fälle (26%)

d) *Elastische Fasern.* – Praktisch in jedem Präparat liessen sich in der Elastin-Färbung zumindest einige elastische Fasern nachweisen. In 22 Fällen schien die Anzahl vermehrt zu sein.

e) *Basalmembran.* – Die Basalmembran war in keinem der Fälle generell verdickt, hingegen fanden sich in 7 Präparaten einzelne Tubuli, die eine etwas verdickte Basalmembran aufwiesen. Als interessanten Befund sahen wir in 7 Fällen pilzartige Auffaltungen der Basalmembran, die sich vor allem in der PAS-Färbung gut darstellten. In 1 Fall war der Befund ganz ausgeprägt (Abb. 1). Mit der Verkleinerung der Tubuli nach dem Verlust des Keimepithels haben diese Auffaltungen wahrscheinlich nichts zu tun, liegen die Tubulusdurchmesser dieser Fälle doch bei 130–140 μ und sind somit nicht stark verkleinert.

3. Sertoli-Zellen

a) *Form, Anordnung.* – Wir fanden fast ausschliesslich längliche und spindelförmige Zellen mit ovalärem Kern und deutlichem Nukleolus. Vereinzelt waren aber immer wieder Tubuli mit Sertoli-Zellen zu sehen, die eine eher kubische, zum Teil sogar fast platte Zellform aufwiesen. Der zweite konstante Befund war das Vorkommen von Vakuolen in den Sertoli-Zellen. Die Zahl der Vakuolen differierte etwas von Präparat zu Präparat, in der Regel waren sie jedoch in reichlicher Anzahl vorhanden. Als dritten Befund fanden wir in allen Präparaten in der Mehrzahl der Tubuluslumina abgeschilferte Sertoli-Zellen und Zelldetritus.

b) *Reife.* – Nur in einem einzigen Fall fanden wir in zahlreichen Tubuli noch unreife Zellen (Abb. 2). In den übrigen Fällen waren höchstens in ganz vereinzelter Tubuli Zellbrücken, fehlende Tubuluslumina und mehrschichtige Sertoli-Zell-Beläge zu sehen.

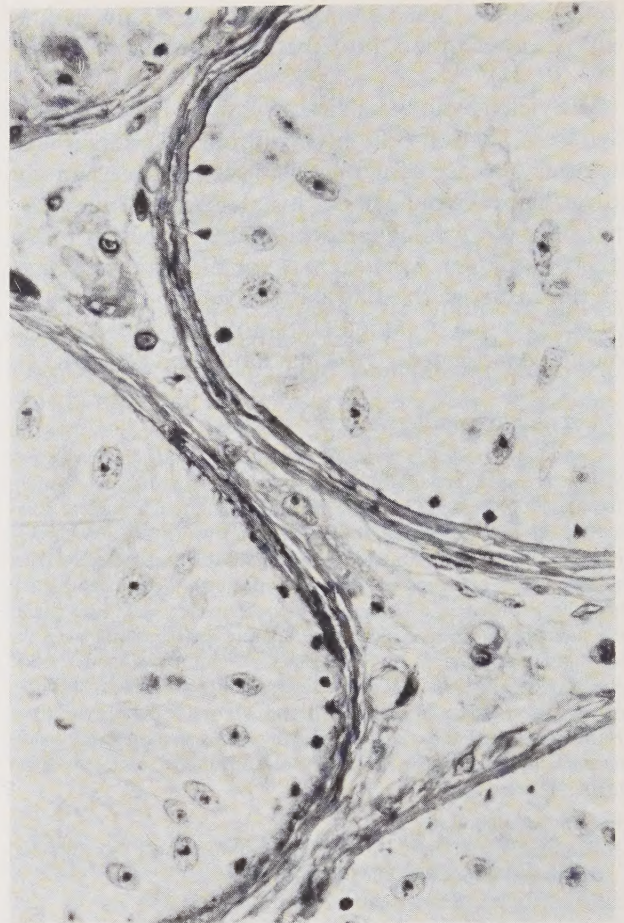


Abb. 1. Hoden bei Sertoli-cell-only-Syndrom: Knopfförmige Auffaltungen der Basalmembran (34-jähriger Mann, EL 13019/69, Paraffin, PAS, 625fach).

c) *Zahl.* – Bei allen Präparaten wurde die durchschnittliche Zahl der Sertoli-Zellen pro Tubulus ermittelt. Erneut wurden nur jene Tubuli berücksichtigt, die im Schnitt quer getroffen worden waren. Die Werte der 53 Fälle schwankten zwischen 13 und 46 Zellen pro Tubulus. Der Durchschnittswert aller Fälle betrug 29, die Standarddeviation 7,3. Auch hier wurden jene Tubuli, die schwer oder total hyalinisiert waren und kaum noch Sertoli-Zellen aufwiesen, nicht berücksichtigt. Bezüglich der Relation zwischen Tubulusdurchmesser und Zahl der Sertoli-Zellen pro Tubulus würde man erwarten, dass der Tubulusdurchmesser mit abnehmender Zahl der Sertoli-Zellen pro Tubulus kleiner würde. Nun konnte man aber feststellen, dass keine Korrelation zwischen den beiden Grössen besteht. Einzig bei den Fällen, bei denen die Zahl der Sertoli-Zellen unter 20 pro Tubulus lag, nahm der Tubulusdurchmesser in paralleler Weise ab.

4. Leydig-Zellen

a) *Zahl.* – Die Zahl der Leydig-Zellen wurde geschätzt und in drei Stufen eingeteilt. Es ergaben sich folgende Zahlen:

– normale Anzahl	27 Fälle (51%)
– leicht erhöhte Anzahl	14 Fälle (26%)
– deutlich erhöhte Anzahl	12 Fälle (23%)

In 4 Fällen schien die Zellzahl eher etwas vermindert zu sein. Fand man hingegen eine erhöhte Zellzahl, so handelte es sich in der Regel um eine herdförmige, selten eine diffuse Wucherung.

b) Aussehen. – Zwei Typen von Zellen liessen sich voneinander abgrenzen: einerseits die glasklaren, hellen Zellen mit zum Teil deutlichem Zytoplasmasaum, andererseits dunklere, dichtgepackte Zellen. Sehr oft waren im gleichen Präparat beide Zelltypen vertreten, wobei eine Form jeweils überwog.

c) Kristalle. – Kristalle waren fast in allen Präparaten bei genügend intensiver Suche nachzuweisen, in den meisten Fällen jedoch nur in geringer Anzahl; in 5 Präparaten hingegen waren sie in ausgesprochen grosser Menge anzutreffen.

5. Interstitium

a) Fibrosierung/Hyalinisierung. – Folgende Befunde liessen sich erheben:

– fehlende Fibrosierung/Hyalinisierung	28 Fälle (52%)
– geringe Fibrosierung/Hyalinisierung	17 Fälle (32%)

– deutliche Fibrosierung/Hyalinisierung	4 Fälle (8%)
– ausgeprägte Fibrosierung/Hyalinisierung	4 Fälle (8%)

Auf den Zusammenhang zwischen diesen Befunden und dem Verhalten der Tunica propria in dieser Hinsicht wird an anderer Stelle noch eingegangen.

b) Entzündung. – In 5 Fällen konnte im Interstitium eine leichte Entzündung festgestellt werden, in einem Fall in Form von herdförmigen Infiltraten aus Lymphozyten und Plasmazellen, in 3 Fällen von diskreten, herdförmigen lymphozytären Infiltraten und in einem weiteren Fall von wenigen, diffus verteilten Plasmazellen. Bei 3 dieser Patienten verfügten wir über genauere klinische und anamnestiche Angaben, die jedoch keinen Hinweis auf die Herkunft dieser Entzündung gaben.

c) Ödem. – In 30 Fällen fanden wir in wechselndem Ausmass eine Art interstitielles Ödem. Wir nehmen an, dass es sich dabei um ein traumatisch bedingtes Ödem handelt, das bei Entnahme des Gewebstückes entstanden ist.

6. Gefässe

In 6 Präparaten konnten wir herdförmige Gefässveränderungen feststellen. 4 Fälle wiesen ausgedehnte, PAS-positive Intimaeinlagerungen auf (Abb. 3), ein

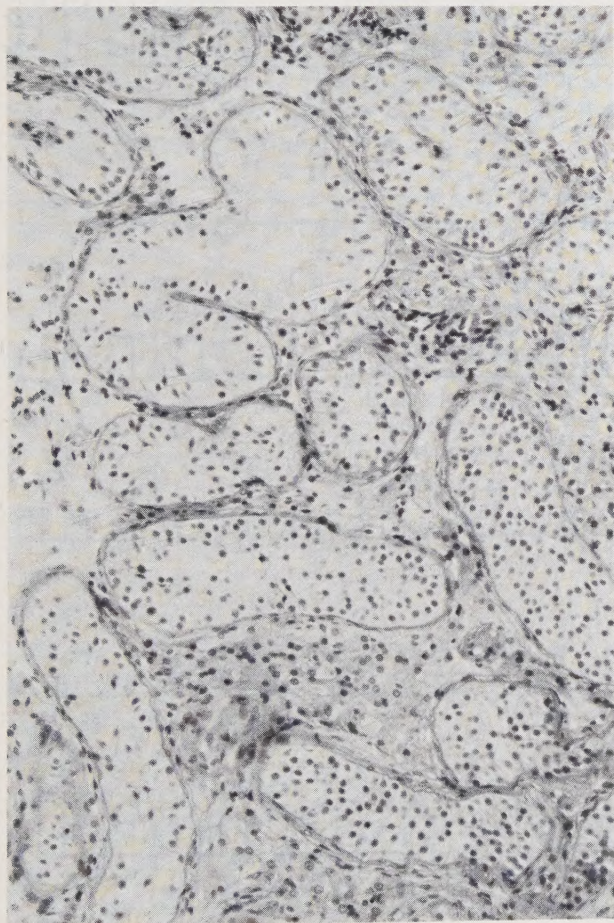


Abb. 2. Sertoli-cell-only-Syndrom bei unvollständig ausgereiften Kanälchen. In der oberen Bildhälfte ein Kanälchen mit ausgereiften Sertoli-Zellen (32-jähriger Mann, HZ 7330/75, Paraffin, PAS, 125fach).

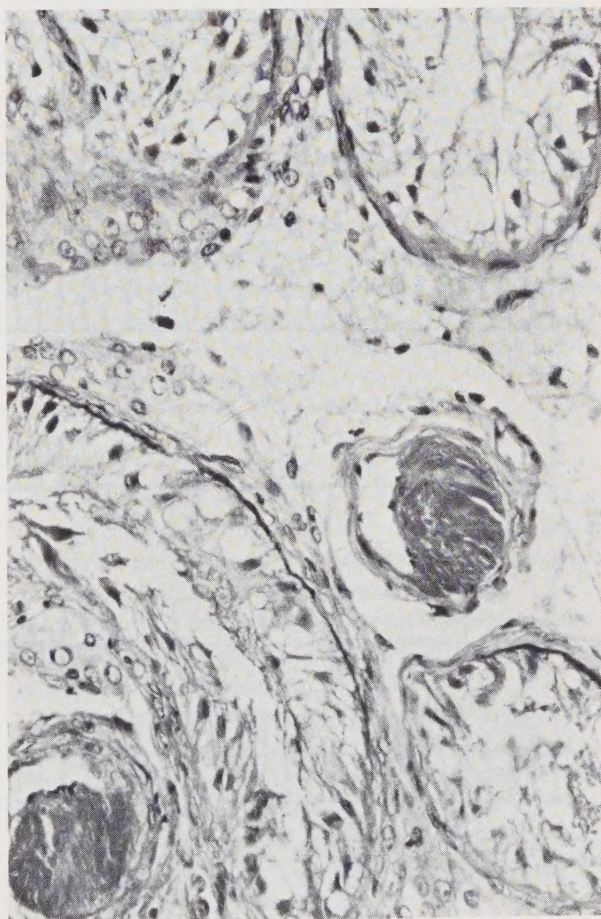


Abb. 3. Arteriolläre Hyalinose bei Sertoli-cell-only-Syndrom (39-jähriger Mann, HZ 22562/73, Paraffin, PAS, 300fach).

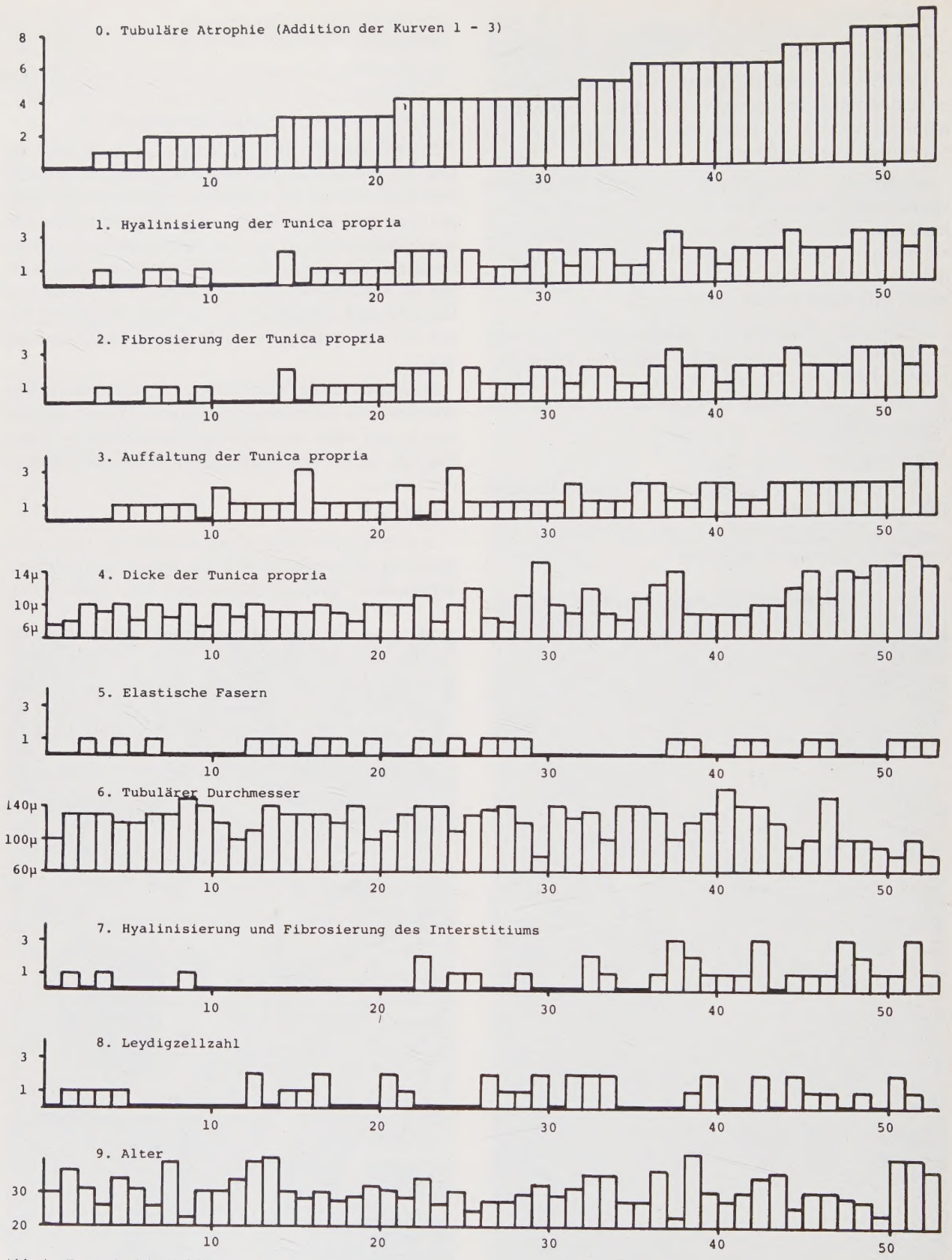


Abb. 4 (Legende siehe S. 863)

Fall zeigte nur diskrete Einlagerungen und ein weiterer Fall eine geringe perivaskuläre Fibrose.

Zusammenfassend betrachtet zeigten alle untersuchten Hoden ein recht ähnliches Bild. Lassen sich trotzdem, entsprechend der eingangs gestellten Frage, gewisse Gruppen bilden? – Unterschiede dürften sich in erster Linie an Tubulusdurchmesser, Dicke/Auffaltung/Hyalinisierung und Fibrosierung der Tunica propria, Gehalt an elastischen Fasern, Zahl der Leydig-Zellen sowie Fibrose und Hyalinisierung des Interstitiums bemerkbar machen. Auch könnte das Alter eine gewisse Rolle spielen. Beziehungen dieser Kriterien sind in Abb. 4 gesamthaft schematisch dargestellt. Aus Gründen, auf die wir noch zu sprechen kommen werden, wurden alle Fälle nach zunehmender Atrophie, d.h. Auffaltung, Hyalinisierung und Fibrosierung der Tunica propria, eingereiht. Zu diesem Zweck wurde der Grad der vorhin genannten Kriterien nach Punkten bewertet (siehe Legende zu Abb. 4) und addiert (siehe Kurve 0). Daraufhin wurden die Kriterien 1–9 einzeln in gleicher Reihenfolge der Fälle graphisch dargestellt. Auf der Abszisse sind die Fallnummern angegeben. Gleiche Fallnummern entsprechen immer demselben Patienten.

Aus Abb. 4 ergeben sich folgende Resultate:

- Aus Diagramm 0 lässt sich ersehen, dass sich alle Fälle nach beinahe linear zunehmender Atrophie (Hyalinisierung, Fibrosierung und Auffaltung der Tunica propria) einordnen lassen.

Legende zu Abb. 4. Graphische Darstellung einzelner Befunde (Erklärung s. Text).

Abszisse:	Fall-Nummern
Ordinate:	0: entspricht der Addition der Kurven 1–3
	1: 0 = fehlende oder minimale Hyalinisierung 1 = leichte Hyalinisierung 2 = mittelschwere Hyalinisierung 3 = schwere Hyalinisierung
	2: 0 = fehlende oder sehr geringe Fibrosierung 1 = leichte Fibrosierung 2 = mittelschwere Fibrosierung 3 = schwere Fibrosierung
	3: 0 = fehlende oder geringe Auffaltung 1 = leichte Auffaltung 2 = mittelschwere Auffaltung 3 = schwere Auffaltung
	5: 0 = normale Anzahl 1 = vermehrte Anzahl
	7: 0 = fehlende Fibrosierung/Hyalinisierung 1 = geringe Fibrosierung/Hyalinisierung 2 = deutliche Fibrosierung/Hyalinisierung 3 = ausgeprägte Fibrosierung/Hyalinisierung
	8: 0 = normale Anzahl 1 = leicht erhöhte Anzahl 2 = deutlich erhöhte Anzahl

- Trägt man die oben genannten Kriterien in eigenen Diagrammen auf (Diagr. 1–3), so ergeben sich erwartungsgemäss Befunde, die von links nach rechts an Ausprägung zunehmen.
- Die Tunica propria ist in den Fällen 1–44 im Durchschnitt etwa konstant und mit wenigen Ausnahmen nicht wesentlich verdickt. Die Fälle 45–53 zeigen jedoch eine deutlich verbreiterte Tunica propria (Diagr. 4).
- Die Beurteilung der Anzahl der elastischen Fasern (Diagr. 5) war schwierig. Wir beschränkten uns daher auf die Aussage normal oder vermehrt. Eine Parallelität zu den Befunden in den Diagrammen 1–4 lässt sich jedoch nicht nachweisen.
- Ähnlich wie die Dicke der Tunica propria, aber im umgekehrten Sinn, verhält sich der Tubulusquerschnitt (Diagr. 6). Die ersten 44 Fälle zeigen mit einigen Ausnahmen durchschnittlich einen etwa konstanten, aber gegenüber der Norm doch deutlich verminderten Tubulusdurchmesser. Die restlichen Fälle hingegen wiesen einen bedeutend verkleinerten Durchmesser auf, der im Mittel bei ca. 100 μ liegt.
- Eine wesentliche Hyalinisierung und Fibrosierung des Interstitiums (Diagr. 7) fehlt in den Fällen 1–36, in den restlichen Fällen hingegen wird dieser Befund immer deutlicher, so dass doch eine Korrelation zu den Befunden der Diagramme 1–3 besteht.
- In Diagramm 8 ist die Zahl der Leydig-Zellen graphisch dargestellt. Eine Relation zu den übrigen Kriterien scheint nicht zu bestehen.
- In Diagramm 9 ist das Alter der Patienten dargestellt. Eine Relation zu den übrigen Kriterien lässt sich nicht erkennen.

In diesem Zusammenhang muss noch einmal darauf hingewiesen werden, dass bei der Beurteilung der histologischen Befunde nach Ausprägung usw. subjektive Faktoren, Fixationsveränderungen und Färbung der Präparate eine gewisse Rolle spielten und die Resultate deshalb nicht als absolut gelten dürfen.

Klinische und anamnestische Angaben

Mit Ausnahme der Angaben betreffend Aspermie und Alter waren nur in 41 Fällen weitere klinische und anamnestische Daten zu erhalten. Auch diese Angaben waren zum Teil leider nur lückenhaft.

Das Alter der Patienten schwankte zwischen 22 und 41 Jahren (s. Abb. 4). Das Durchschnittsalter zur Zeit der Biopsientnahme betrug 31 Jahre.

Keiner der 30 Patienten, bei denen der Beruf bekannt war, gehörte einer Berufsgattung an, bei der Hodenschädigungen besonders häufig sind (Hitzeexposition, ionisierende Strahlen usw.).

8 Patienten hatten eine *Parotitis epidemica* durchgemacht, alle jedoch im Kindesalter. Eine Begleitorchitis war nie diagnostiziert worden.

Ein einseitiger Kryptorchismus war bei einem Patienten bekannt. Bestrahlungen oder Hormonbehand-

lungen wurden in der Anamnese nicht vermerkt, abgesehen von einem Patienten, der vor der Hodenbiopsie 10×100 mg Testosteron erhalten hatte.

Besonderheiten in der Anamnese lagen bei 5 Patienten vor: chronische Osteomyelitis und Zystozelen beidseits, Status nach Guillain-Barré und beidseitiger Leistenbruchoperation, Status nach Peritonitis wegen appendizitischen Abszesses, Status nach Epididymitis, Diabetes mellitus.

Aus Gründen, die schon erwähnt wurden, sind alle Patienten, deren *Spermiogramm* noch Spermien oder Spermiovorstufen aufwies, nicht in die Untersuchung miteinbezogen worden. In 28 Fällen war das Sperma volumen bekannt. Bei 19 war es normal, bei 6 Patienten lag es unter oder am unteren Rand der Normgrenze, bei 3 Patienten hingegen über der Norm. Ein Patient wies eine deutliche Pyospermie auf, in der Biopsie fanden sich allerdings keine Entzündungszeichen. Der Fructosegehalt, bei 7 Patienten bestimmt, lag innerhalb der Normgrenzen, so dass auf eine normale Androgenaktivität geschlossen werden darf.

In einigen Fällen waren *verkleinerte Hoden* festgestellt worden. Auch in der Literatur wird immer wieder auf dieses Merkmal des Sertoli-cell-only-Syndroms hingewiesen [4, 7, 15, 19]. Allerdings fanden sich in unserem Krankengut auch Patienten mit normaler Hodengrösse.

Bei der Mehrzahl der Patienten handelte es sich also um gesunde und aspektmässig unauffällige Männer, mit Ausnahme eines Patienten mit eunuchoidem Habitus, aber männlichem Chromosomensatz.

Diskussion

Das Sertoli-cell-only-Syndrom ist nach seinen Erstbeschreibern [4] durch das vollkommene Fehlen des Keimepithels bei erhaltenen Sertoli-Zellen gekennzeichnet (Abb. 5). Gewisse Autoren rechnen allerdings auch Beobachtungen zu diesem Syndrom, bei denen nur ein weitgehender Verlust des Keimepithels vorliegt, aber einzelne Kanälchen noch Reste des Keimepithels enthalten. Eine derartige Ausweitung des Begriffs des Sertoli-cell-only-Syndroms ist aber schon aus rein sprachlichen Gründen kaum gerechtfertigt. Das Vorliegen eines echten Sertoli-cell-only-Syndroms kann aufgrund einer Probeexzision allein nur vermutet, jedoch nie bewiesen werden. Dagegen spricht die Kombination eines typischen histologischen Befundes mit der klinischen Angabe einer Aspermie für ein derartiges Syndrom. Allerdings ist auch diese Kombination nicht absolut beweisend. So haben wir in unserer Untersuchungsserie von insgesamt 104 Fällen 9 Patienten ausschalten müssen, da trotz Aspermie und histologisch vorwiegend keimepithelfreien Kanälchen bei genauer Durchsicht der histologischen Präparate in einzelnen Tubuli doch noch Reste einer Spermatogenese nachweisbar waren.

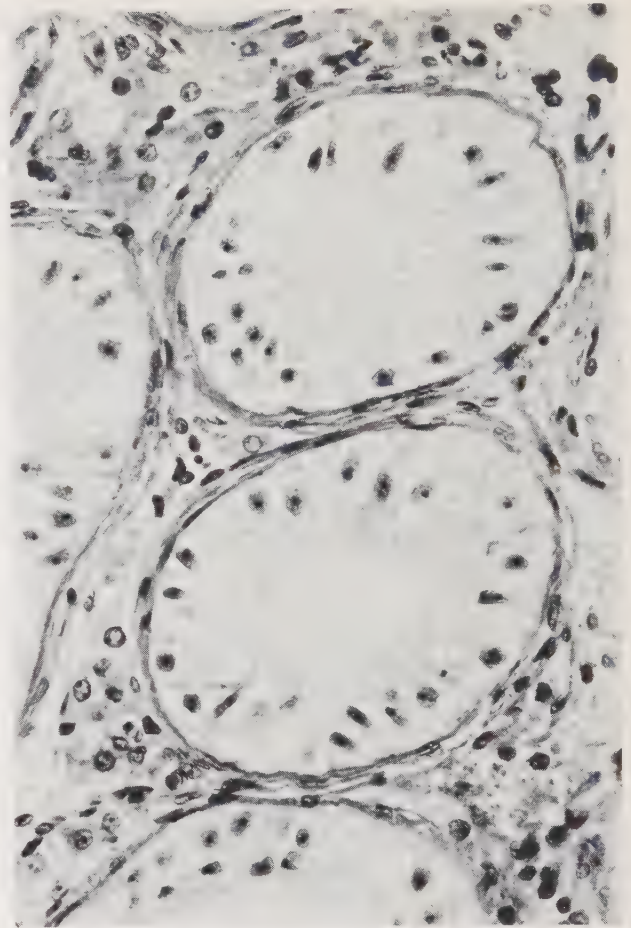


Abb. 5. Sertoli-cell-only-Syndrom: Hodenkanälchen nur noch von reifen Sertoli-Zellen ausgekleidet. Zytoplasma der Sertoli-Zellen zum Teil vakuolisiert (37-jähriger Mann, HZ 16285/69, Paraffin, PAS, 300fach).

Geht man von den verschiedenen pathogenetischen Deutungen des Sertoli-cell-only-Syndroms aus, dann würde man erwarten, histologisch zumindest zwei Untergruppen finden zu können, nämlich eine erste Gruppe, bei der das Keimepithel gar nicht angelegt wurde (Keimzellaplasie), und eine zweite Gruppe, bei der das Keimepithel zwar angelegt, aber im Laufe des Lebens durch einen bisher noch unbekannten Prozess zerstört worden ist (Keimepithelatrophie). Die erste Gruppe sollte das folgende histologische Bild zeigen: kleine Tubuli, dünne Tunica propria, keine Zeichen der Atrophie, keine elastischen Fasern. Im Gegensatz dazu sollte das histologische Bild der zweiten Gruppe folgendermassen aussehen: grössere Tubuli, verdickte und aufgefaltete Tunica propria, stärker oder schwächer ausgeprägte Atrophie, elastische Fasern deutlich nachweisbar. SCHUERMAN und DOEPFNER [12] unterscheiden tatsächlich derartige zwei Untergruppen und sind der Meinung, dass man die Fälle gemäss den obengenannten Kriterien auseinanderhalten könne, wenn auch nicht mit absoluter Sicherheit.

In unserem eigenen Krankengut von insgesamt 53 Fällen mit Sertoli-cell-only-Syndrom ergibt sich eine

kleine Gruppe von Patienten, bei denen die Kriterien für eine Aplasie mehr oder weniger erfüllt zu sein scheinen (Fälle 1–6, Abb. 4). Diese Gruppe setzt sich aber kontinuierlich in eine Reihe von weiteren Fällen fort, bei denen das histologische Bild schliesslich durch eine zunehmende Atrophie, eine Verdickung der Tunica propria und eine Abnahme des Tubulusdurchmessers gekennzeichnet ist, bei denen also die Kriterien einer sekundären Schädigung erfüllt werden (Fälle 48–53, Abb. 4). Es lassen sich also drei Gruppen abgrenzen: 1. eine kleine Gruppe, bei der eine Aplasie vermutet werden darf, 2. eine weitere kleine Gruppe, bei der in erster Linie an einen sekundären atrophischen Prozess gedacht werden muss, und 3. eine grosse Zwischengruppe mit Übergängen zu den Gruppen 1 und 2 (s. Abb. 4).

Die genaue Durchsicht der Präparate zeigt jedoch, dass eine derartige einfache Deutung der histologischen Befunde nicht zutreffen kann. So lassen sich in der Tunica propria der Hodenkanälchen praktisch aller Fälle elastische Fasern nachweisen, unabhängig von der Gruppeneinteilung. Bei unvollständig entwickelten Kanälchen sollten die elastischen Fasern fehlen, bei atrophischen Kanälchen dagegen vermehrt sein. Man muss sich deshalb fragen, ob diese Unterschiede des histologischen Bildes nicht anders interpretiert werden könnten. So ist es zum Beispiel ohne weiteres denkbar, dass bei einer Zerstörung des Keimepithels durch irgendeine Schädigung die Tubuli in der Frühphase dieses Prozesses noch wenig verändert sind. Erst im Laufe der Zeit kommt es zur zunehmenden Atrophie, Verdickung der Tunica propria und Abnahme des Tubulusdurchmessers. Damit hängt das histologische Bild vor allem vom Zeitpunkt der Hodenbiopsie ab. AGARWAL et al. [1] weisen auf diese Möglichkeit hin. Für eine derartige Annahme spricht auch die Tatsache, dass es viele Patienten gibt, bei denen histologisch das Bild eines echten Sertoli-cell-only-Syndroms vorzuliegen scheint, aber in der Biopsie noch Reste einer Spermatogenese oder klinisch Zeichen einer Oligo- bzw. Azoospermie vorhanden sind. Handelt es sich hier um die Vorstufe eines sich entwickelnden Sertoli-cell-only-Syndroms? Wiederholte Biopsien beim gleichen Patienten wären hier aufschlussreich.

An besonderen histologischen Befunden sahen wir bei praktisch allen Fällen zahlreiche Vakuolen in den Sertoli-Zellen, knopfförmige Auffaltungen der Basalmembran bei 7 Fällen und unreife Sertoli-Zellen bei einem einzigen Patienten. Die Bedeutung der Vakuolen in den Sertoli-Zellen ist unklar; sie weisen auf eine durchgemachte Schädigung hin [3]. Wie bereits erwähnt, stehen die knotigen Auffaltungen der Basalmembran mit der Verkleinerung der Tubuli nach dem Verlust des Keimepithels wahrscheinlich in keinem Zusammenhang, war doch der Tubulusdurchmesser dieser Fälle nicht stark vermindert. Es dürfte sich bei diesen knopfförmigen Verdickungen um eine Verstärkung der auch in normalen Hoden vorkommenden knotigen Auffaltungen der Basalmembran handeln mit elektro-

nenoptisch vielschichtig, zwiebelschalenförmig und labyrinthartig angeordneten Membranen [2, 9]. Eine Erklärung für die noch unreifen Sertoli-Zellen des einen Falles können wir nicht geben, da wir leider über keine näheren klinischen Angaben verfügen.

Zusammenfassend betrachtet ist eine sichere Entscheidung, ob dem Sertoli-cell-only-Syndrom eine Aplasie oder eine Atrophie zugrunde liegt, nach unseren eigenen Untersuchungen nicht möglich. Auch elektronenmikroskopische Untersuchungen haben in dieser Beziehung bisher nicht weiter geführt [3, 13]. Erworbene Keimepithelschädigungen dürften wahrscheinlich eine grössere Rolle spielen als angeborene Störungen. Wie schon eingangs erwähnt, werden als Ursache für das Entstehen eines Sertoli-cell-only-Syndroms in der Literatur verschiedene Möglichkeiten in Betracht gezogen. Unsere eigenen Untersuchungen führen in dieser Beziehung nicht weiter. In 5 von 53 Fällen waren diskrete Reste einer Entzündung nachweisbar. Einige Patienten hatten eine Parotitis epidemica durchgemacht, jedoch ohne Begleitorchitis. Die von uns gefundenen Gefässveränderungen dürften sekundärer Natur sein. Es handelt sich um die auch bei Gesunden vorkommende arterioläre Hyalinose [5, 11, 16]. Weitere Hinweise auf eine mögliche Ätiologie dieses Syndroms ergeben sich aufgrund unserer Untersuchungen nicht. Ein Autoimmunprozess ist in Anbetracht des histologischen Bildes eher unwahrscheinlich.

- 1 Agarwal V. P., Singh H., Chaudhury S. K., Sachdev J., Sachdev K. N.: Testicular biopsy in azoospermia. A morphological appraisal. Indian J. med. Sci. 28, 285–289 (1974).
- 2 Bustos-Obregón E., Holstein A. F.: On structural patterns of the lamina propria of human seminiferous tubules. Z. Zellforsch. 141, 413–425 (1973).
- 3 Chemes H. E., Dym M., Fawcett D. W., Javadpour N., Sherins R. J.: Patho-physiological observations of Sertoli cells in patients with germinal aplasia or severe germ cell depletion. Ultrastructural findings and hormone levels. Biol. Reprod. 17, 108–123 (1977).
- 4 Del Castillo E. B., Trabucco A., de la Balze F. A.: Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. J. clin. Endocr. 7, 493–502 (1947).
- 5 Hatakeyama S., Sengoku K., Takayama S.: Histological and submicroscopic studies on arteriolar hyalinosis of the human testis. Bull. Tokyo med. dent. Univ. 13, 511–530 (1966).
- 6 Hellinga G.: Clinical andrology. William Heinemann Medical Books Ltd., London 1976.
- 7 Howard R. P., Simmons F. A., Sniffen R. C., Albright F.: Testicular deficiency: A clinical and pathologic study. J. clin. Endocr. 10, 121–186 (1950).
- 8 Labhart A.: Klinik der inneren Sekretion, 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1971.
- 9 Lüders G.: Strukturelle Veränderungen der Tubulusmembran beim sogenannten Sertoli-Zell-Syndrom. Arch. Derm. Res. 255, 193–202 (1976).
- 10 Rashad M. N., Morton W. R. M.: Selected topics on genital anomalies and related subjects. Thomas, Springfield, Illinois 1969.
- 11 Rubli O.: Hyalinose artériolaire dans le testicule du jeune adulte. Diss., Zürich 1977.
- 12 Schuermann H., Doepfner R.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 6, 3. Teil. Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1960.

- 13 Schulze C., Holstein A. F., Schirren C., Körner F.: On the morphology of the human sertoli cells under normal conditions and in patients with impaired fertility. *Andrologia* 8, 167–178 (1976).
- 14 Scott R., Rourke A., Yates A., Sinclair J., Chowdhury S., Shaba J.: The results of 100 small tissue biopsies of testis in male infertile patients. *Postgrad. med. J.* 52, 693–696 (1976).
- 15 Sniffen R. C., Howard R. P., Simmons F. A.: The testis: III. Absence of germ cells; sclerosing tubular degeneration, «male climacteric». *Arch. Path.* 51, 293–311 (1951).
- 16 Suoranta H.: Changes in the small blood vessels of the adult human testis in relation to age and to some pathological conditions. *Virchows Arch. Abt. A.* 352, 165–181 (1971).
- 17 Tonutti E., Weller O., Schuchardt E., Heinke E.: *Die männliche Keimdrüse*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.
- 18 Vasterling H. W.: *Praktische Spermatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960.
- 19 Wong T. W., Straus F. H., Warner N. E.: Testicular biopsy in the study of male infertility: I. Testicular causes of infertility. *Arch. Path.* 95, 151–159 (1973).

Curriculum vitae

Geboren am 3. Mai 1950 in Winterthur als Sohn des
Dr. med. Max Hinderer und der Marguerite Hinderer-
Holder.

1957–1963 Primarschule in Oetwil am See

1963–1970 Evangelische Mittelschule Schiers, Abschluss
mit der Eidgenössischen Matura Typus B

1970–1977 Medizinstudium an der Universität Zürich,
Abschluss mit dem Staatsexamen

